

בדיקות מעבדה ובדיקות דימות - שילוב המידע הקליני המופק מהן לשיפור הליך האבחון

מיכאל מאיר

הפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים

תקציר:

למרות השוני לכאורה בין מקצועות הדימות הרפואי, הפתולוגיה ובדיקות המעבדה הקלינית, במידע הרפואי המופק ממקורות אלה יש הרבה מן המשותף, וניתן לנצל בייעילות על ידי שיתוף המימצאים האיכותיים והכמותיים באמצעות תהליכים חדשניים של עיבוד מידע. אינטגרציה המבוססת על עיבוד מידע המתקבל מבדיקת דימות רדיולוגית, מבדיקת דימות דיגיטאלית בפתולוגיה אנטומית ומולקולארית, ומתוצאות מעבדה קלינית, מאפשרת אבחון מהיר, רגיש ומדויק ליעול הטיפול בחולה. בשנים האחרונות מתקיים תהליך שבו חברות גדולות בתחומי הדימות משקיעות מיליוני דולרים כדי לקדם איחוד של רדיולוגיה, פתולוגיה ורפואת מעבדה על ידי רכישת יצרנים מובילים של ציוד אבחוני בתחומי בדיקות מעבדה. כיוון שהרדיולוגיה והמעבדה מייצרות נתונים רבים, מלוות הרכישות הללו גם ברכישת חברות מובילות בתחומי טכנולוגית המידע ועיבוד נתונים. ככל הנראה בנות חברות גדולות אלה את היכולת להציע מערכות מאוחדות לטיפול במידע המתקבל מבדיקות דימות ומעבדה.

מדיניות זו מסמנת הערכה, שעתידי הרפואה האבחונית טמון באינטגרציה יעילה של דימות, פתולוגיה ואבחון במעבדה. גישה זו אף נתמכת על ידי ההתפתחות בעיבוד מידע והיכולת לעיבוד וניתוח מימצאים המתקבלים מתמונות הדימות הקליני, מפתולוגיה אנטומית תאית ומולקולארית, וכן מנתונים המופקים מבדיקות מעבדה של סמנים ביולוגיים. יכולות אלו מקדמות הקמת מחלקות ל"אבחון אינטגרטיבי" בבתי חולים ובאקדמיה הרפואית. מחלות כבד כגון דלקת כרונית, כבד שומני ולייפת, וכן סרטן שד, הן מחלות מייצגות שבהן קיימת כבר כיום יכולת יעילה לאבחון והערכה באמצעות ניתוח מידע המתקבל מדימות, מפתולוגיה וממדידות מעבדה של רמות סמנים ביולוגיים, תוך צמצום הצורך בבדיקות פולשניות.

מילות מפתח:
:KEY WORDS

דימות; פתולוגיה; רפואה מעבדתית; בדיקות מעבדה רפואית; אינפורמטיקה.
:Radiological imaging; Pathological imaging; In vitro diagnostics; Laboratory medicine; Information technology

ברקמה. בדיקת הדימות המולקולארית היא למעשה הרחבה של תחומי הפתולוגיה האנטומית, המזהה שינויים ברקמות ונגעים באמצעות מיקרוסקופיה וצביעות בחומרים כימיים המגיבים באופן סגולי (ספציפי) למרכיבים שונים בתאים וברקמות. סריקה דיגיטאלית של משטחים שלמים, בשילוב עם היכולת לאנליזה ציטומטרית של תאים ושל חלבונים, מאפשרות למעבדה לאנטומיה פתולוגית שיפור בתפוקה, בדיוק ובעקביות, וזמינות מהירה יותר של המימצאים – הרבה מעבר לאפשרויות שסיפקה בעבר המיקרוסקופיה הרגילה [3,4]. הנגישות האלקטרונית של התמונה הדיגיטאלית מאפשרת בנוסף שיתוף מידע והתייעצויות בין מומחים בזמן אמת, כגון בבדיקת חתכים קפואים. במקביל, טכנולוגיות הדימות ברדיולוגיה אבחונית התקדמו במכשור ובמחשוב לשיפור יכולות האבחון בתחומי הרדיולוגיה המגוונים. בניתוח (אנליזה) שכלתני ברור הדמיון בין תחומי הדימות והרפואה המעבדתית. שיטות הדימות הנפוצות כגון רנטגן, MRI ו-CT מבוססות על קיום הבדלים בצפיפות ובתכולת המים ברקמות וסוגי תאים שונים. הבדלים אלו ניתנים למדידה ולאיתור לא חודרני בגוף השלם. מכלול שיטות הדימות הללו בסיוע שיטות לדיגיטציה של התמונות, מאפשר איתור מיקום ואבחון של הנגע וגם מדידות כמותיות, כגון הערכת גודל השאת. על כן, כלי האבחון המבוססים על דימות, פתולוגיה ובדיקות

יכולת האיסוף, העיבוד, והאינטגרציה של מימצאי בדיקות דימות ובדיקות מעבדה, מהווה אתגר מרכזי ברפואה המודרנית. יכולת זו משפיעה ישירות על הדיוק והמהירות של תהליכי האבחון והמעקב הרפואי, על הערכת יעילות הטיפול, וגם על הערכת הפרוגנוזה של החולה. בשנים האחרונות הולכת ומתגלה סינרגיה בין תחום האבחון המושתת על דימות לתחום האבחון המושתת על המעבדה הרפואית, כאשר טכנולוגיית המידע מגשרת ביניהם. כך לדוגמה, גם בפתולוגיה אנטומית וגם ברדיולוגיה גובר והולך היישום של בדיקת דימות דיגיטאלית, ושני מקצועות רפואה אלה שהם "תלויי מיקום" באיבר או בנגע מסוים, מחיבים פענוח מקצועי של מימצאי תמונה למיצועי ערכם האבחוני. בדיקת הדימות הדיגיטאלית פותחה ככלי חשוב בפתולוגיה, וכיום מיושמים טכנולוגיות ואלגוריתמים ממוחשבים לדיגיטציה מהירה ורגישה, באורכי גל שונים, לכימות הצביעה והפלואורסנציה של צביעות היסטוכימיות ואימונוהיסטוכימיות, אימונופלורסנציה ישירה, ושיטות היברידיזציה *In situ* בחתכי רקמה בפרפין המקובעים על משטחים שלמים [1,2]. בנוסף, בבדיקת דימות מולקולארית משתמשים בסמנים (ביומרקרים) כדי לבחון ולאבחן נגעים ברקמות. סמנים אלה מגיבים באופן כימי עם רקמות המטרה ומשנים את תכונותיהם על פי השינוי המולקולארי המתרחש

בינתיים) לרכישת חברת Abbott לדיאגנוסטיקה מעבדתית, וכן רכשה את חברת Amersham המייצרת מערכות לזיהוי מעבדתי של סמנים ביולוגיים-רפואיים, ואת חברת Triple G System, העוסקת בתוכנות מעבדה אבחוניות (דיאגנוסטיקות). חברות הענק מתחום הדימויות משקיעות כיום משאבים רבים בפיתוח שיטות וכלי אבחון שינצלו את התרומה הייחודית של כל אחת מהדיסציפלינות "ההיסטוריות" הללו, במטרה לשפר את הזמינות והנצילות של המידע הרפואי המופק ממערכות האבחון.

ניתן לראות הגיון רב באיחוד תחומי הרפואה האבחוניית הן מבחינת ייעול תהליכי האבחון בבתי החולים והן בהיבט מחקר-אקדמי. כשם שיצרני המכשור הרפואי מחברים כיום מערכות כאלה, גם בתי החולים ומערכות הבריאות עשויים לתמוך ביצירת מחלקה לאבחון. במספר בתי חולים אקדמיים מובילים בארצות הברית כבר אוחדו המחלקות של פתולוגיה, מעבדות רפואיות, רפואה גרעינית ורדיולוגיה למחלקה אחת של "רפואה אבחוניית". כך לדוגמה אוחדו שירותי הרדיולוגיה והפתולוגיה של הפקולטה לרפואה באוניברסיטת קליפורניה בלוס אנג'לס.

יחד עם זאת, קצב המעבר לדיגיטציה בפתולוגיה עדיין איטי יותר מאשר בדימויות, בגלל הצורך בנפחי אחסון גדולים לתמונות צבעוניות, וגם עקב הצורך בכוח מחשוב רב לצורך התמקדות ברבדים השונים של התמונה הפתולוגית. בנוסף למגבלות הטכנולוגיות הקיימות [איכות התמונה, יכולת הרזולוציה (מספר פיקסלים למ"מ), הדחיסה והמיקוד], יש צורך לשפר גם את היישום הקליני של הדיגיטציה בפתולוגיה באמצעות שיטות נוספות להפקת מידע מדגימות הרקמה [18]. פתרון לבעיית העלות הגבוהה של אחסון המידע הדיגיטלי, מתן מענה לשאלות רגולטוריות, פיתוח סטנדרטים של עבודה בתחום (מדיום) החדש, שינויים והתאמות בסדרי ונוהלי עבודה, והגדרת קווים מנחים לתיקוף (ולידציה), בשילוב עם השיפורים הטכנולוגיים והחישוביים, יעודדו את ההתקדמות הנמשכת בפתולוגיה הדיגיטלית [19]. כיום, עקב קשיי התיקוף, טרם אישרו גורמי הרישוי בארה"ב (FDA, CLIA, CAP) מערכות לדימויות דיגיטלי של משטחים שלמים ליישום רפואי גורף. יחד עם זאת, כבר קיימות יוזמות לסטנדרטיזציה של הפקה, פענוח, אחסון, ושיתוף טקסטים ותמונות בטכנולוגיות סריקה ומחשוב בתוך ובין בתי חולים, מוסדות בריאות ורופאים [20].

לסיכום

מערכות המחשוב והמידע כיום מאפשרות להשתמש בצורה מושכלת במימצאים המופקים בטכנולוגיות מגוונות של בדיקות מעבדה ובדיקות דימויות, במטרה לקדם את יעילות המערכת הרפואית בתחומי האבחון, הטיפול והמעקב. מערכות אלו אף מסוגלות להפיק הערות מבהירות למימצאים המתקבלים, לסייע בפענוח והסבר של תוצאות, ובכך לאפשר קיום של מערכת תומכת החלטות לרופא. עלינו להיות מודעים לשינויים אלה ולחזון המתפתח של אינטגרציה אבחוניית, ולהצטייד בעתיד במכשור אבחוני ומעבדתי, ולהכשיר רופאים, קלינאים וחוקרים אקדמיים בתחומים המאוחדים החדשים. ●

מחבר מכתוב: מיכאל מאיר

חצב 10, הוד השרון 151610-09

טלפון: 09-7406776

פקס: 09-7406681

דוא"ל: Michaelyael.mayer@gmail.com

מעבדה דומים בכך שהם מתבססים על סמנים שונים, הסתכלות בוחנת, ושיטות פיסיקליות אופטיות וכימיות, לאבחון שינויים בהרכב ובפעילות ביולוגית של רקמות, תאים ואיברים בגוף. באמצעות מערכות מחשוב מתוחכמות ועל בסיס ידע במחקרים וניסיון נצבר, מאפשרות הטכנולוגיות הללו הפקת מידע קליני חשוב ביותר, והן מהוות כלים מרכזיים באבחון הרפואי.

בשנים האחרונות מתקדמת היכולת להפיק ולעבד נתונים המתקבלים ממערכות הדימויות ומאבחון מעבדה באמצעות שיטות מתקדמות של מחשוב וניהול מידע (IT Information Technology). ברפואה המודרנית ניתן באמצעות שיטות ניהול המידע לבחון ולהעריך את מצבור הנתונים הקליניים, המולקולאריים והתאיים/רקמטיים של החולה הנבדק למול נתונים עדכניים מהספרות הרפואית המקצועית על טיפולים מוכרים מבוססי מחקר, על מחקרים חדשים, ועדויות התומכות או שוללות קשרי גומלין בין מאפייני מצבו המוגדר של החולה. מערכת המידע מסוגלת לשקלל את המימצאים השונים למול תוצאות ידועות של מצבים כאלה מבחינת התאמת הטיפול המתאים למצב הסגולי (הספציפי), היעילות צפויה של טיפולים שונים, הערכת הסיכוי לעומת הסיכון בגישות אפשריות לטיפול, והפרוגנוזה לטווח קצר וארוך [6,5]. לא ייפלא על כך, שבשנים האחרונות מסתמנת התפתחות מרתקת של תהליך איחוד טכנולוגיות המשמשות לביצוע בדיקות המעבדה הרפואית, הפתולוגיה וטכנולוגיות הדימויות [7-9]. איחוד זה מאפשר פיתוח יכולת אבחוניית טובה יותר כתוצאה משיפור משמעותי ביכולות הפרשנות והניתוח של תוצאות הבדיקות, בייזום ביצוע של בדיקות נוספות אם הדבר נדרש לאישוש האבחון, וביכולת האבחון המדויק על בסיס מכלול התוצאות והנתונים הרפואיים של החולה.

דוגמה ליכולת האבחון המשופרת של מצבים קליניים שונים על בסיס מידע המתקבל מאינטגרציה של מימצאי מעבדה ומימצאי דימויות קיימת במחלות כבד: בעוד שביופסיה של הכבד היא בדיקה פולשנית ומסוכנת, ולעיתים רבות גם בלתי מדויקת, אזי צירוף של מדידות מעבדה לרמת סמנים ביולוגיים מסוימים בדם, בשילוב עם בדיקות דימויות בלתי פולשניות בטכנולוגיות המבוססות על שיטות כגון על שמע (US) ו-MRI, מספקים דיוק אבחוני משופר ויכולת פרוגנוסטית טובה – ללא כל סיכון לנבדק [10,11]. שילוב השיטות מאפשר הערכת מצבי מחלה שונים כגון דלקת כבד כרונית, לייפת (פיברוזיס) ומחלת הכבד השומני. על בסיס הערכה כזו נקבע הטיפול, ואף נתרם מידע לגבי הערכת הסיכוי להצלחת השתלת כבד בחולים כאלה. דוגמה חשובה נוספת היא השימוש בצירוף של בדיקת דימויות בטכנולוגיה של PET/CT יחד עם בדיקת מעבדה של סמני שאית (Tumor) בדם לצרכי אבחון שאית ממאירה נשנית, והופעתן וקצב התפתחותן של גרורות. יכולת זו מסייעת מאוד לטיפול מיטבי בחולי סרטן מסוגים שונים [12,13].

לנוכח היכולת של המעבדה ובדיקת הדימויות להשלים זו את זה ולהקל על מהלך האבחון, לא ייפלא כי חברות ענק בינלאומיות השולטות על שוקי מכשירי הדימויות מתמקדות בעת האחרונה בתהליכי חיבור ומיזוג טכנולוגיות של דימויות עם מערכות וציוד בתחום הפתולוגי ועם יצרני המכשור המשמש לביצוע בדיקות מעבדה רפואית [14-17]. כך לדוגמה רכשה בשנים האחרונות חברת סימנס, המוכרת כיצרנית מובילה של מערכות דימויות, שלוש חברות גדולות המייצרות מכשור לביצוע בדיקות מעבדה (DPC Diagnostic Products, Bayer, DadeBehring), וגם חברה שהתמחתה בתוכנות לניהול מידע רפואי-מעבדתי ושינתה את שמה ל-Siemens Medical Solutions. במקביל, חברת General Electric Healthcare, המובילה אף היא בדימויות, יזמה עסקת ענק (שנדחתה

ביבליוגרפיה

1. Cornish TC, Swapp RE & Kaplan KJ, Whole-Slide imaging: routine pathologic diagnosis. *Adv Anat Pathol*, 2012;19:152-9.
2. Ghaznavi F, Evans A, Madabhushi A & Feldman M, Digital imaging in pathology: whole slide Imaging and beyond. *Ann Rev Pathol*, 2013; 8:331-359.
3. Kothari S, Phan JH, Stokes TH & Wang MD, Pathology imaging informatics for quantitative analysis of whole-slide images. *J Am Med Inform Assoc*, 2013;20:1099-1108.
4. Al-Janabi S, Huisman A & Van Diest PJ, Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology*, 2012;61:1-9.
5. Rubin DL & Desser TS, A data warehouse for integrating radiologic and pathologic data. *J Am Coll Radio*, 2008;5:210-217.
6. Phan JH, Quo CF, Cheng C & Wang MD, Multiscale integration of -omic, imaging, and clinical data in biomedical informatics. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2012;5:74-87.
7. Stankovic AK, Merger of in vivo and in vitro diagnostics: a new paradigm. *MLO Med Lab Obs* 2007;39:60.
8. Sorace J, Aberle DR, Eliman D & al, Integrating pathology and radiology disciplines: an emerging opportunity. *BMC Medicine* 2012; 10:100 doi:10.1186/1741-7015-10-100. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/100>.
9. Peck AD, Has the time come for integration of radiology and pathology? *Dark Daily*, May 20 2015. <http://www.darkdaily.com/has-the-time-come-for-integration-of-radiology-and-pathology-520#ixzz3lpzizJgL>; <http://www.darkdaily.com/has-the-time-come-for-integration-of-radiology-and-pathology-520#axzz3lpzlcXQu>
10. Lee MJ, Bagci P, Kong J & al, Liver steatosis assessment: correlations among pathology, radiology, clinical data and automated image analysis software. *Pathol Res Pract*, 2013;209:371-379.
11. Cohen-Ezra O & Ben-Ari Z, Non invasive assessment of liver fibrosis (in Hebrew). *Harefuah*, 2015;154:204-207.
12. The ASPE Technical expert panel on improving cancer policy research through information technology. *The importance of radiology and pathology communication in the diagnosis and staging of cancer. Mammography as a case study. Scimetrika* November 2010. http://aspe.hhs.gov/sites/default/files/aspe-files/index_0.pdf
13. Dong Y, Hou H, Wang C & al, The diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in association with serum tumor marker assays in breast cancer recurrence and metastasis. *Biomed Res Int*, 2015:489021. doi: 10.1155/2015/489021. Epub 2015 Mar 24.
14. Hickey D, Full service diagnostics. The coming convergence of imaging, informatics, and in vitro diagnostics. *Siemens Medical Solutions Diagnostics, Terrytown, NY*. http://labsoftnews.typepad.com/file_uplads/hickey-present-v3.0c.pdf
15. Siemens Health CEO Erich Reinhardt Discusses Integration of Imaging and Lab Testing, *Dark Daily*, May 30 2007. 091710#ixzz3lsXt4Tmo. <http://www.darkdaily.com/siemens-health-ceo-erich-reinhardt-discusses-integration-of-imaging-and-lab-testing-091710#axzz3lpzlcXQu>
16. Layne R & Lopatto GE, Abbott end \$8.13 Billion diagnostic sale deal (update 2). *Bloomberg*. July 11, 2007. <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=aLKvFFqD3DQw>
17. Why Radiology Giants Siemens and General Electric Want to Integrate Imaging and In Vitro Diagnostics. *Dark Daily*, March 6, 2007. <http://www.darkdaily.com/why-radiology-giants-siemens-and-general-electric-want-to-integrate-imaging-and-in-vitro-diagnostics-083010#ixzz3lsbFzoUz>. <http://www.darkdaily.com/why-radiology-giants-siemens-and-general-electric-want-to-integrate-imaging-and-in-vitro-diagnostics-083010#axzz3lpzlcXQu>
18. Ramamurthy B, Coffman FD & Cohen S, A perspective on digital computational pathology. *J Pathol Inform*, 2015; 6:29-30.
19. Cornish TC, Swapp RE & Kaplan KJ, Whole-slide imaging: Routine Pathology Diagnosis. *Adv Anat Pathol*, 2012;19:152-159.
20. Daniel C, Booker D, Beckwith B & al, Standards and specifications in pathology: image management, report management and terminology. *Stud Health Technol Inform*, 2012;17:105-22.